

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Kadcyla® (Trastuzumab Emtansin) ▼¹

Zugelassene Indikation

Kadcyla® (Trastuzumab Emtansin) ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Bewertung

Trastuzumab Emtansin wurde auf Basis einer multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Studie („EMILIA“) zugelassen. In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Trastuzumab Emtansin mit einer Kombination aus Capecitabin und Lapatinib verglichen.

Primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). Trastuzumab Emtansin zeigte sich in einer vorläufigen Analyse beiden Endpunkten der Vergleichstherapie überlegen. Der Überlebensvorteil betrug im Median 5,8 Monate (OS) bzw. 3,2 Monate (PFS). Im Trastuzumab-Emtansin-Arm kam es zu weniger Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (40,8 % gegenüber 57 % bei Capecitabin/Lapatinib).

Weitere Studien an einer versorgungsrelevanteren Patientenpopulation mit alternativen Vergleichstherapien und doppelblindem Design sind jedoch dringend erforderlich, um den therapeutischen Stellenwert des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats zu ermitteln (Trastuzumab Emtansin).

Pharmakologie und klinische Studien

Trastuzumab Emtansin ist ein neuartiges Antikörper/Zytostatikum-Konjugat, welches den humanisierten Anti-HER2-IgG1-Antikörper Trastuzumab mit dem Mikrotubuli-inhibierenden Maytansinoid DM1 verbindet. Die Trastuzumab-Komponente bindet an HER2 und entfaltet dort eine antineoplastische Wirkung. Das Konjugat wird anschließend internalisiert und degradiert, so dass DM1 in der Tumorzelle freigesetzt wird, über eine Bindung an Tubulin kommt es zum apoptotischen Zelltod. Dies soll den therapeutischen Effekt verbessern. Durch die kovalente Bindung zwischen Trastuzumab und DM1 über einen Thioether-Linker soll die systemische Freisetzung von DM1 begrenzt und die zielgerichtete Freigabe von DM1 verstärkt werden.

Trastuzumab Emtansin wurde aufgrund der Ergebnisse der Studie TDM4370g/BO21977 EMILIA zugelassen, deren nicht verblindetes Studiendesign allerdings Verzerrungen zulässt (z. B. bei der Beurteilung von Nebenwirkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL)). Die Patienten wurden nach Randomisierung mit Trastuzumab Emtansin oder mit Capecitabin plus Lapatinib behandelt. 991 Patienten (medianes Alter 53 Jahre) wurden eingeschlossen, die bereits eine Therapie mit Trastuzumab und/oder ein Taxan adjuvant erhalten hatten. 853 (86 %) waren < 65 Jahre, nur 25 Patienten waren ≥ 75 Jahre. Nur Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 oder 1 (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) wurden eingeschlossen. Das kann neben dem jüngeren Alter ebenfalls zu einer Selektion von Patientinnen mit besserer Prognose und Therapietoleranz

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

führen. Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs liegt nicht selten ein ECOG-Status von 2 (d. h. gehfähig, aber keine Arbeiten möglich) oder höher vor.

Nachfolgend werden die wichtigsten Endpunkte tabellarisch dargestellt:

	Trastuzumab Emtansin	Capecitabin/ Lapatinib	Hazard Ratio	p
Medianes OS [Monate]	30,9	25,1	0,682	0,0006
Medianes PFS [Monate]	9,6	6,4	0,650	< 0,0001

Insgesamt zeigte sich in dieser Studie Trastuzumab Emtansin der Vergleichstherapie überlegen, jedoch bleibt eine Unsicherheit aufgrund des offenen Studiendesigns und der selektierten Patientenpopulation.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Trastuzumab Emtansin sind Pyrexie, Thrombozytopenie, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe und Pneumonitis.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien in humanen Lebermikrosomen lassen vermuten, dass DM1 hauptsächlich über CYP3A4 und in geringem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer (wie Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) mit Trastuzumab Emtansin sollte daher aufgrund der Gefahr eines Anstiegs der DM1-Exposition vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer unvermeidbar ist, sollte eine Verzögerung der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin in Betracht gezogen werden, bis die CYP3A4-Hemmer abgebaut sind (ca. 3 Eliminationshalbwertszeiten der Inhibitoren).

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Trastuzumab Emtansin oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

Pulmonale Toxizität: In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurde über Fälle interstitieller Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD) berichtet, die in einigen Fällen zu einem akuten respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS) oder zum Tod führten. Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen einer fortgeschrittenen malignen Erkrankung und von Begleiterkrankungen können ein erhöhtes Risiko für pulmonale Ereignisse unter dieser Therapie haben.

Hepatotoxizität: Trastuzumab Emtansin kann zu Erhöhungen der Transaminasen, aber auch zu schwerwiegenden hepatobiliären Erkrankungen führen. Es wurden auch Fälle einer arzneimittelinduzierten letalen Lebertoxizität berichtet. Vor Beginn einer Behandlung und vor jeder Erhöhung der Dosis sollte daher die Leberfunktion überprüft werden. Patienten mit erhöhten Ausgangs-ALT-Werten (z. B. bei Lebermetastasen) können ein höheres Risiko für erhöhte Transaminasen oder das Auftreten bedrohlicher hepatischer Ereignisse der Grade 3–5 haben.

Nach Therapie mit Trastuzumab Emtansin wurden Fälle nodulärer regenerativer Hyperplasie (NRH) durch Leberbiopsie gesichert. Diese Erkrankung kann zu einem nicht zirrhatischen Pfortaderhochdruck führen. Daher muss die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin bei Nachweis einer NRH definitiv beendet werden.

Trastuzumab Emtansin wurde bei Patienten mit prätherapeutischen Serumtransaminasen > 2,5x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5x ULN nicht untersucht. Bei Serumtransaminasen > 3x ULN und Gesamtbilirubinwerten > 2x ULN sollte die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin beendet werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion: Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion einher. Eine Verschlechterung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) auf

< 40 % wurde in diesem Kontext beobachtet; eine prätherapeutisch bestehende symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (KHI) stellt ein potenzielles Risiko dar.

Risikofaktoren für kardiale Ereignisse in dieser Situation sind: fortgeschrittenes Alter (> 50 Jahre), niedrige LVEF (< 55 %), niedrige LVEF nach Therapie mit Paclitaxel, antihypertensive Therapie, Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und hoher BMI (> 25 kg/m²). Die Herzfunktion muss vor Beginn sowie regelmäßig während der Behandlung überprüft werden.

In klinischen Studien mit Trastuzumab und seinen Derivaten wurden Patienten mit KHI, klinisch relevanten kardialen Arrhythmien, Myokardinfarkt oder instabiler Angina in vergangenen 6 Monaten oder Ruhedyspnoe ausgeschlossen.

Überempfindlichkeitsreaktionen/infusionsbedingte Reaktionen: Trastuzumab Emtansin kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbedingten Reaktionen (infusion related reactions, IRR) führen. Die Patientinnen sollten insbesondere während der ersten Infusion auf IRR überwacht werden. Meist klangen diese Reaktionen innerhalb von 6–14 Stunden nach Beendigung der Infusion ab. Bei Auftreten einer schweren IRR muss die Behandlung unterbrochen werden, bis alle Symptome abklingen. Die Entscheidung über eine erneute Behandlung muss dann nach klinischer Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen. Bei Auftreten lebensbedrohlicher Reaktionen muss die Therapie beendet werden.

Thrombozytopenie: Die Entwicklung einer Thrombozytopenie unter Trastuzumab Emtansin war die häufigste zur Therapieunterbrechung führende Nebenwirkung. Bei asiatischen Patienten trat dieses Phänomen häufiger und in stärkerer Ausprägung auf. Blutungen mit tödlichem Ausgang wurden dabei ebenso beobachtet wie signifikante Hämorrhagien, z. B. im Zentralnervensystem. Das Auftreten dieser Ereignisse war unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit.

Die Thrombozytenwerte müssen vor jeder Gabe von Trastuzumab Emtansin kontrolliert werden. Bei Vorliegen einer Thrombozytopenie Grad 1 ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen müssen die Kontrollen engmaschig erfolgen. Bei Thrombozytenzahlen $\leq 100.000/\text{mm}^3$ vor Beginn der Behandlung wurde Trastuzumab Emtansin nicht untersucht. Bei einer Thrombozytopenie von Grad 3 oder höher ($< 50.000/\text{mm}^3$) sollte Trastuzumab Emtansin pausiert werden, bis die Thrombozytenzahl wieder auf $\geq 75.000/\text{mm}^3$ angestiegen ist.

Neurotoxizität: Eine periphere Neuropathie ist als weitere Nebenwirkung beschrieben worden. Trastuzumab Emtansin sollte daher bei Vorliegen einer peripheren Neuropathie von Grad 3 oder 4 nicht erfolgen; sollten die Symptome abklingen oder sich auf Grad ≤ 2 verbessern kann eine erneute Therapie unter Abwägung von Nutzen und Risiko erwogen werden. Eine kontinuierliche Überwachung auf Zeichen der Neurotoxizität ist sinnvoll und geboten.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Kadcyla® (Trastuzumab Emtansin)	
Ältere Patienten	Patienten ≥ 65 Jahre: Keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten ≥ 75 Jahre: Es liegen keine ausreichenden Daten vor.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Trastuzumab Emtansin wurden bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion: Keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Stark eingeschränkte Nierenfunktion: Es liegen keine ausreichenden Daten vor.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Untersuchungen bei dieser Patientengruppe.
Fertilität	Empfängnisverhütung bei beiden Geschlechtern notwendig (Kondom und andere zuverlässige Verhütungsmethode) während der Behandlung und für 6 Monate danach.
Anwendung bei Schwangeren	Anwendung nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin sollte abgestillt werden. Frauen können 6 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.

Dosierung und Kosten

Kadcyla® (Trastuzumab Emtansin)			
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Zyklus [€] ^{2,3}	Kosten für 9 Zyklen [€] ^{2,3,4}
Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats	3,6 mg/kg KG alle 3 Wochen ⁵	teilmengengenau: 6378,45	teilmengengenau: 57.406,06
		nach Packungsgröße: 7657,89	nach Packungsgröße: 68.921,01

Stand Lauertaxe: 15.03.2014

¹Dosierung gemäß Produktinformation (PI); Empfehlungen zur Dosisänderung sind der PI zu entnehmen; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; Kosten für Infusionsbesteck/-material sind nicht enthalten;

³Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person; ⁴Kosten für 6 Behandlungsmonate.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Kadcyla®](#), erschienen am 19.12.2013.